

Sonderveröffentlichung
aus Heft 01|2019

Einsatz von Propentofyllin in der Veterinärmedizin

Ein Wirkstoff mit vielfältigen
pharmakologischen Eigenschaften

Einsatz von Propentofyllin in der Veterinärmedizin

Ein Wirkstoff mit vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften

Propentofyllin (Vitofyllin®) wird seit vielen Jahren erfolgreich in der Therapie zerebraler und peripherer Durchblutungsstörungen beim alternden Hund eingesetzt. Typische Indikationen sind Senilität und Verhaltensänderungen, Trägheit, schnelle Ermüdung sowie Gangbeschwerden infolge einer Minderdurchblutung von Gehirn, Herz und Skelettmuskulatur. Propentofyllin ist jedoch nicht nur ein potenter Vasodilatator, der die Sauerstoffversorgung verbessert, sondern besitzt bei guter Verträglichkeit weitere interessante pharmakologische Eigenschaften – auch bei anderen Tierarten als dem Hund. Eine Literaturübersicht.

Propentofyllin beeinflusst eine Reihe verschiedener Zellvorgänge auf molekularer Ebene, woraus das breite Wirkspektrum resultiert (siehe Abb. 1). Diese Literaturübersicht gibt einen Überblick über die vielfältigen Möglichkeiten für den therapeutischen Einsatz von Propentofyllin in der Veterinärmedizin.

Propentofyllin unterstützt die Herzfunktion

Propentofyllin ist ein potenter Vasodilatator, der über eine Erhöhung der extrazellulären Adenosinkonzentration zu einer Weitstellung peripherer Gefäße führt. Infolgedessen kommt es zu einer gesteigerten koronaren und myokardialen Durchblutung sowie einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Herzens. Daneben fördert Propentofyllin die Fließeigenschaften des Blutes und hemmt die Thrombozytenaggregation, was die Hämodynamik weiter positiv beeinflusst. Die gefäßerweiternden Eigenschaften von Propentofyllin verbessern nicht nur die Durchblutung, sondern senken gleichzeitig den peripheren Widerstand, wodurch das Herz entlastet wird. Daneben zeigt es eine antiarrhythmische Wirkung bei Hunden mit myokardialer Ischämie. Zudem führt Propentofyllin bei Hunden zu einer Steigerung der Schlag- und Kontraktionskraft des Herzens, was sich zusätzlich positiv auf die kardiovaskuläre Gesundheit der behandelten Tiere auswirkt.

Propentofyllin verbessert die kognitiven Fähigkeiten beim alternden Tier

Ähnlich wie beim Menschen kommt es auch bei Hunden mit steigendem Alter zu einer Verschlechterung der kognitiven Kompetenzen, wie Lernfähigkeit und Erinnerungsvermögen. Der Grad der Ausprägung bis hin zur Entstehung einer Demenz ist individuell unterschiedlich. Dabei ähneln die neuropathologischen Veränderungen im Gehirn denen von Alzheimer-



Patienten. Erkrankte Hunde können beispielsweise ängstlich oder aggressiv werden, sich in der Wohnung verlaufen, ihre Futterschüssel nicht wiederfinden oder ihre Stubenreinheit verlieren. Propentofyllin vermittelt eine Reihe von Wirkungen, die sich positiv auf die Gehirnfunktion auswirken. Neben der gesteigerten zerebralen Durchblutung und der damit einhergehenden verbesserten Sauerstoffversorgung des Gehirns vermittelt Propentofyllin auch neuroprotektive Effekte. Aktivierte Mikrogliazellen sowie freie Radikale finden sich vermehrt in Gehirnen von Demenz-Patienten. Propentofyllin hemmt die Produktion von freien Radikalen und reduziert die Aktivierung von Mikrogliazellen. Propentofyllin mindert demnach entzündliche Prozesse im Gehirn, die mutmaßlich zur Demenz beitragen, weshalb es auch lange im Fokus als neues Medikament gegen Alzheimer stand. Obgleich es in verschiedenen tierexperimentellen und humanpharmakologischen Demenz-Studien positive Wirkung auf kognitive Funktionen zeigte, konnte es letztendlich in klinischen Studien beim Menschen nicht einheitlich überzeugen. Bei alten Hunden hingegen zeigt es einen positiven Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten und auf das Allgemeinbefinden. Auch bei der alternden Katze wird Propentofyllin *off label* zur Behandlung von kognitiven Dysfunktionen eingesetzt. Empfohlene Dosierung ist hierbei 12,5 mg/Katze oral alle 24 Stunden.

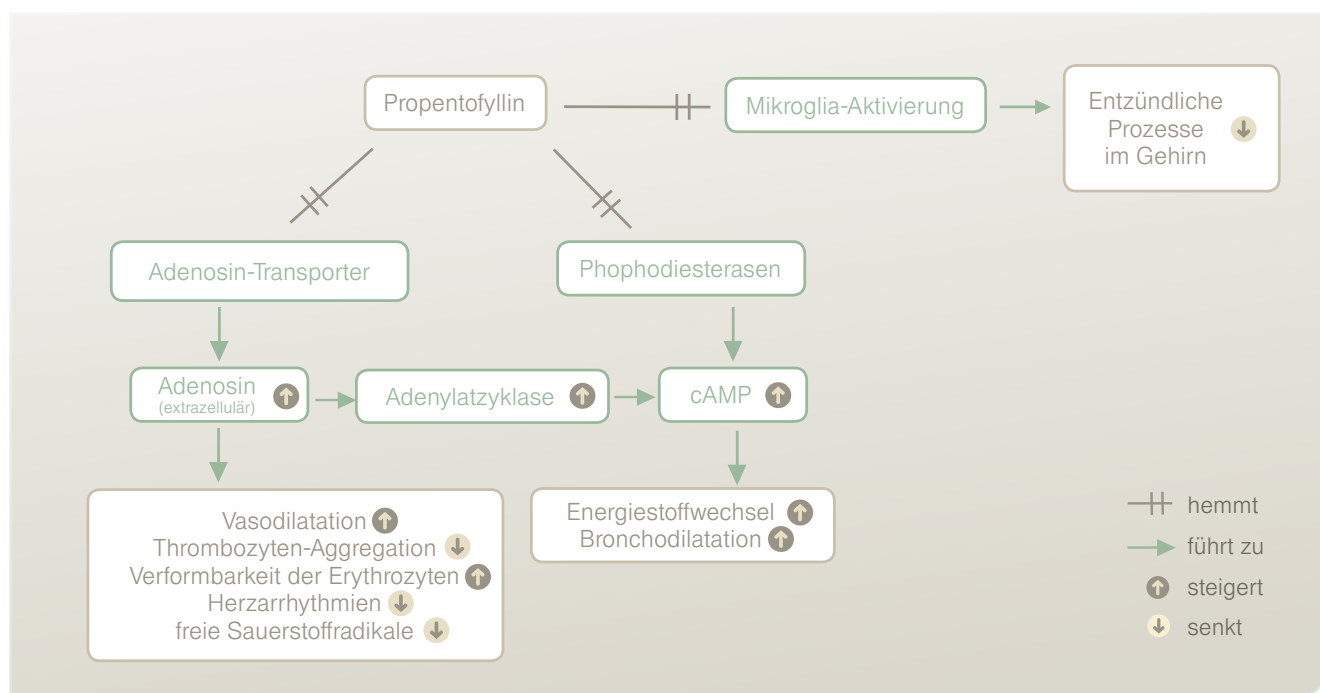


Abb. 1 Eine Übersicht über wichtige Wirkmechanismen von Propentofyllin. Propentofyllin hemmt den Adenosintransport in die Zelle und erhöht dadurch den extrazellulären Adenosinspiegel. Adenosin selbst zeigt antioxidative, immunmodulatorische sowie neuro- und kardioprotektive Wirkungen, was verschiedene Studien entsprechend für Propentofyllin nachweisen konnten. Propentofyllin hemmt außerdem verschiedene Phosphodiesterasen, wodurch zyklisches Adenosinphosphat (cAMP) intrazellulär ansteigt. Daneben beeinflusst es unterschiedliche Zytokine, Gewebshormone sowie Membrankanäle und reduziert die Aktivierung von Mikrogliia. Aktivierte Mikrogliazellen finden sich bei nahezu allen krankhaften Veränderungen im Gehirn, wie etwa bei dementiellen Erkrankungen.

Ein weiterer positiver Effekt ist, dass Propentofyllin über den gesteigerten cAMP-Spiegel in der Zelle den Energiestoffwechsel antreibt, ohne dass ein erhöhter Glukosebedarf besteht. Dies ist gerade für das alte Tier von Vorteil, da mit steigendem Alter die Fähigkeit des Körpers zur effektiven Energiegewinnung beeinträchtigt ist. Darüber hinaus wird das Wachstum und Überleben von Nervenzellen durch Propentofyllin gefördert, da es die Bildung des Nervenwachstumsfaktors (NGF) steigert. In verschiedenen tierexperimentellen Studien zu Ischämie-bedingten Gehirnschädigungen zeigte Propentofyllin eine gewebeerhaltende, neuroprotektive Wirkung mit einer deutlichen Verbesserung des neurologischen Status. Aufgrund all dieser positiven Effekte wird der Einsatz von Propentofyllin auch bei stark ausgeprägten Symptomen von kognitiven Alterungsprozessen empfohlen.

Propentofyllin zur Therapie von Atemwegserkrankungen

Xanthinderivate werden schon lange in der Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen eingesetzt. Die bronchienerweiternde Wirkung dieser Substanzgruppe föhrt zu einer Besserung der auf Bronchialkrämpfen beruhenden typischen Beschwerden wie Atemnot und Husten. Häufig eingesetzt in der Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen wird das Xanthinderivat Theophyllin. Allerdings gibt es kein theophyllinhaltiges Veterinärpräparat, so dass entsprechende Humanarzneimittel umgewidmet werden müssen. Ein weiterer Nachteil von Theophyllin ist

die geringe therapeutische Breite, aufgrund derer der Einsatz in der Therapie des humanen Asthmas bereits stark zurückgegangen ist. Während die bronchodilatatorischen Effekte von Propentofyllin vergleichbar mit denen von Theophyllin sein sollen, hat Propentofyllin einen besseren therapeutischen Index. So föhrte bei Hunden eine 5-fache Überdosierung der empfohlenen therapeutischen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KGW) nicht zu einem vermehrten Auftreten von unerwünschten Wirkungen.

In einer Studie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde die Wirkung von Propentofyllin an asthmatischen Katzen in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Die Katzen wurden zweimal täglich mit Propentofyllin in einer Dosierung von 5 mg/kg KGW oral behandelt. Zusätzlich zu Propentofyllin erhielten die Katzen einmal täglich das Glukokortikoid Prednisolon (0,5 mg/kg KGW) ebenfalls oral. Bronchodilatoren



werden zumeist nicht als Monotherapie bei asthmatischen Erkrankungen der Katze eingesetzt. Die chronische Entzündung der Atemwege bedingt eine bronchiale Hyperreagibilität und führt ebenfalls zu einer Verengung der Bronchien, so dass eine entzündungshemmende Therapie, i.d.R. mit Glukokortikoiden, unerlässlich ist. Nach etwa neunwöchiger Behandlung mit Propentofyllin und Prednisolon zeigten die Katzen eine bessere klinische Bewertung der Lungenauskultation und des Atemtyps im Vergleich zu den Katzen, die mit einem Placebo und Prednisolon behandelt wurden. Auch führte die zusätzliche Gabe von Propentofyllin zu einem stärkeren Rückgang von Husten, Atemgeräuschen und Atemnot als Prednisolon allein. Die kombinierte Gabe von Propentofyllin und Prednisolon zeigte sich als vorteilhaft gegenüber der alleinigen Gabe von Prednisolon. Durch die bessere therapeutische Breite und die vorhandene Zulassung für die Veterinärmedizin stellt Propentofyllin damit eine gute Alternative zu Theophyllin in der Therapie des feline Asthmas dar.

Propentofyllin verbessert das Allgemeinbefinden

Als potenter Vasodilatator verbessert Propentofyllin nicht nur die Durchblutung und Sauerstoffversorgung von Gehirn und Herz, sondern auch von Muskulatur und anderen lebenswichtigen Organen (Abb. 2). Eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Muskulatur wirkt sich positiv auf Aufsteh- und Gangbeschwerden aus und wirkt einer schnellen Ermüdung entgegen. In einer Studie mit Such- und Rettungshunden konnte der Wirkstoff die Sauerstoffversorgung der Hunde, auch unter extremer körperlicher Belastung, verbessern. Die behandelten Hunde verfügten über deutlich höhere Sauerstoffsättigungsraten ihres Hämoglobins. Darüber hinaus zeigten sie eine größere Ausdauer und mehr Arbeitsfreude. Alte Hunde verschiedener Rassen (6–16 Jahre) zeigten unter einer Propentofyllin-Behandlung (2 x täglich 3–5 mg/kg oral über 3–6 Monate) eine Verbesserung ihrer kognitiven Fähigkeiten und ihres Allgemeinbefindens. Auch bei Katzen wurde unter einer Propentofyllin-Therapie eine Verbesserung des Allgemeinbefindens festgestellt.

Literaturangaben zur Dosierung

Hunde

Verbesserung der peripheren und zerebralen Durchblutung sowie des Allgemeinzustands: **3–5 mg/kg* p.o. 2 x tägl.**
Geriatrisches Vestibulärsyndrom: **3–5 mg/kg* p.o. 2 x tägl.**

Katzen

Verbesserung des Allgemeinzustands: **5 mg/kg* p.o. 2 x tägl.**
Kognitive Dysfunktion: **12,5 mg/Tier p.o. 1 x tägl.**
Felines Asthma: **5 mg/kg* p.o. 2 x tägl.**

Pferde**

Hufrehe: **7,5 mg/kg* p.o. 2 x tägl.**

* kg Körpergewicht

** Propentofyllin ist nicht in der VO (EU) Nr. 37/2010 aufgeführt. Die Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren ist nicht erlaubt.

Propentofyllin, der Wirkstoff in Vitofyllin®...

...weitet die Blutgefäße und verbessert dadurch die Durchblutung, besonders von Herz- und Skelettmuskulatur sowie des Gehirns.



...hemmt eine unerwünschte Verklumpung von Blutplättchen. So verbessert es die Fließeigenschaften des Blutes und damit ebenfalls die Durchblutung.



...steigert die Schlagkraft des Herzens. Gleichzeitig reduziert die Weitstellung der Blutgefäße den Widerstand im Gefäßsystem und entlastet damit das Herz.



...weitet die Bronchien. Dadurch fällt das Atmen leichter und der Sauerstoffaustausch wird verbessert.



Abb. 2 Propentofyllin hat über seine Steigerung der Durchblutung und der Sauerstoffversorgung einen positiven Einfluss auf verschiedene Organsysteme. (Auszug aus der Tierhalter-Broschüre »Auf gute alte Tage« Art.-Nr.: 11228).

Sonstige mögliche Anwendungsgebiete von Propentofyllin

Mehrere experimentelle Studien konnten anti-inflammatorische Wirkungen von Propentofyllin nachweisen. Es wurde daher postuliert, dass der Wirkstoff einen positiven Einfluss auf die Ausprägung der Gefäßentzündungen im Rahmen der feline infektiösen Peritonitis (FIP) haben könnte. Anekdotische Berichte lagen über das strukturverwandte Pentoxifyllin vor, welches die Überlebensrate von an FIP erkrankten Katzen verlängern sollte. In einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie an FIP-erkrankten Katzen zeigte Propentofyllin jedoch keinen Einfluss auf die Überlebensrate der Tiere und die untersuchten Entzündungsparameter. Die erkrankten Katzen wurden jedoch erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung behandelt. Bei einem früheren Therapiebeginn mit Propentofyllin wären möglicherweise bessere Behandlungserfolge erzielt worden.

Propentofyllin wird auch zur unterstützenden Therapie des akuten Vestibularsyndroms beim alten Hund eingesetzt. Da es bei dieser Erkrankung mutmaßlich zu einer Durchblutungsstörung im Bereich des Innenohres kommt, wird vermutet, dass der Wirkstoff durch seine durchblutungsfördernden Eigenschaften einer möglichen Mikrozirkulationsstörung entgegenwirkt.

Die Steigerung der Mikrozirkulation spielt auch für die Therapie der Hufrehe eine wesentliche Rolle. So konnte Propentofyllin in einer Studie an Hufrehe erkrankten Pferden die Lahmheit der betroffenen Tiere signifikant verbessern. Behandelt wurden die Tiere mit 7,5 mg/kg 2x täglich oral über 6 Wochen. Auch bei Dosierungen von bis zu 15 mg/kg oral (über 30 Tage) traten dabei keine unerwünschten Wirkungen auf.

Neue mögliche Anwendungsgebiete für Propentofyllin: chronische Schmerzen

Ein neues potentielles Anwendungsgebiet für Propentofyllin, das derzeit für die Humanmedizin diskutiert wird, sind chronische Schmerzen; insbesondere neuropathischen Ursprungs. Nicht nur Nervenzellen selbst, sondern auch die sie umgebenden Gliazellen sind für die Entstehung von chronischen Schmerzen verantwortlich. Aktivierte Gliazellen sondern entzündungsfördernde Botenstoffe ab, die die Nervenzellen überempfindlich machen und so die Entstehung von Schmerzen begünstigen. Propentofyllin ist in der Lage, die Aktivierung von Astrozyten zu hemmen und so die Sensibilisierung der Neurone abzuschwächen. Diese Eigen-

schaft als Gliazell-Inhibitor unterscheidet Propentofyllin von den anderen Xanthinderivaten. In verschiedenen Tiermodellen konnte bereits eine analgetische Wirkung von Propentofyllin nachgewiesen werden. Auch beim alternden Tier sind chronische Schmerzen keine Seltenheit. Die analgetische Wirkung von Propentofyllin ist ein zusätzlicher Aspekt, der den Einsatz von Propentofyllin beim geriatrischen Patienten vorteilhaft macht.

Fazit

Propentofyllin steigert die Durchblutung und Sauerstoffversorgung von Gehirn, Herz, Skelettmuskulatur und anderen lebenswichtigen Organen. Die verbesserte Sauerstoffversorgung des Gehirns sowie die neuroprotektiven Effekte wirken einer altersbedingten Abnahme der Gehirnleistung entgegen. Die Herzleistung wird gesteigert und das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln verringert. Seine bronchodilatatorische Wirkung unterstützt die Atemfunktion und verbessert die Sauerstoffaufnahme, so dass der Wirkstoff eine gute Option für die Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere des felines Asthmas, darstellt. Regelmäßig verabreicht zeigt Propentofyllin bei guter Verträglichkeit zahlreiche Wirkungen auf verschiedene Organsysteme, so dass sich ein (unerwartet) breites Anwendungsspektrum insbesondere bei Hund und Katze ergibt. Die Regularien einer Umwidmung sind dabei im Einzelfall zu beachten. ■ (kro)

Literatur ist bei der Redaktion erhältlich.

Kostenlos

Zur Erleichterung Ihrer Kommunikation mit dem Tierhalter können Sie gleich mitbestellen:
Tierhalter-Broschüre
Art.-Nr.: 11228



Auf gute alte Tage

Seit Jahren
bewährter Wirkstoff.

 **Vitofyllin®**

Filmtabletten für Hunde, Propentofyllin



Den Wirkstoff Propentofyllin kennen Sie bereits seit Jahren. Sie schätzen ihn, weil er das Allgemeinbefinden Ihrer Patienten verbessert. Vitofyllin® mit dem Wirkstoff Propentofyllin gibt es in zwei Stärken – als praktische Snap-Tab und in einer vorteilhaften Klinikpackung.

Vitofyllin® 50 mg | 100 mg Filmtabletten für Hunde, Propentofyllin. Zusammensetzung des Arzneimittels: Wirkstoff: 1 Filmtablette enthält: Propentofyllin 50 mg | 100 mg. Sonstige Bestandteile: Titandioxid (E171) 0,215 mg | 0,430 mg, Eisenoxidgelb (E172) 0,075 mg | 0,150 mg. Anwendungsgebiet: Zur Verbesserung der Durchblutung im peripheren und zerebralen Bereich. Zur Verbesserung des Zustands bei Trägheit und Lethargie sowie des Allgemeinzustands bei Hunden. Gegenanzeigen: Nicht bei trächtigen oder lactierenden Hündinnen oder bei Zuchttieren anwenden, da entsprechende Untersuchungen bei diesen Tieren fehlen. Nicht anwenden bei Hunden mit einem Körpergewicht von unter 2,5 kg | 5 kg. Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff und/oder einem der sonstigen Bestandteile. Nebenwirkungen: In seltenen Fällen wurden allergische Hautreaktionen, Erbrechen und kardiale Störungen beobachtet. In diesen Fällen sollte das Tierarzneimittel abgesetzt werden. Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Animalcare Limited, Common Road, YO195RU Dunnington, York Vereinigtes Königreich. Mitvertrieb: WDT – Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Siemensstraße 14, DE-30827 Garbsen, Verschreibungspflichtig